

4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 1125 с.

5. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The effect of granule particle size / M. Šantl [et al.] // Acta Pharm. – 2012. – V. 62. – P. 325–340.

6. Гаврилова, Н. Н. Микроскопические методы определения размеров частиц дисперсных материалов: учеб. пособие / Н. Н. Гаврилова, В. В. Назаров, О. В. Яровая. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2012. – 52 с.

7. Hafes, N. Development of determination method for concentration of a-lipoic acid solutions in research of bioavailability process for solids dispersion / N. Hafes, V. O. Hrudko,

I. V. Kovalevskaya // Topical issues of new drugs development : abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 21, 2016. – Kh., 2016. – Vol. 1. – P. 178.

8. A Quantitative Correlation of the Effect of Density Distributions in Roller-Compacted Ribbons on the Mechanical Properties of Tablets Using Ultrasonics and X-ray Tomography / I. Akseli [et al.] // AAPS PharmSciTech. 2011. – Vol. 12 (3). – P. 834–853.

Адрес для корреспонденции:

61168 Украина,
г. Харьков, ул. Валентиновская 4,
Национальный фармацевтический университет,
кафедра заводской технологии лекарств,
e-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com,
Ковалевская И. В.

Поступила 22.01.2018 г.

Е. И. Рябинина, Н. А. Андреева, Е. Е. Зотова, Т. Н. Никитина, А. П. Терских

ВЛИЯНИЕ ЛАКТОЗЫ НА СВОЙСТВА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ЯБЛОЧНЫХ ВЫЖИМОК

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко

Исследование посвящено разработке состава таблетированной лекарственной формы на основе яблочных выжимок и исследованию ее фармацевтико-технологических характеристик и сорбционных свойств.

Показано, что для создания таблетированной лекарственной формы с отвечающими нормативной документации технологическими характеристиками необходимо вводить вспомогательное вещество, в качестве которого использовали лактозу – Lactopress® SprayDried.

Исследование сорбционных свойств полученных таблеток по отношению к катионам никеля и цинка показало несущественное изменение их сорбционных свойств по сравнению с порошком из яблочных выжимок, что позволяет рассматривать разработанную лекарственную форму в качестве перспективного, удобного, натурального и недорогого энтеросорбента.

Ключевые слова: яблочные выжимки, сорбент, лактоза, таблетка, лекарственная форма.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых высокоэффективных и доступных энтеросорбентов растительного происхождения является одной из актуальных задач современной фармацевтической науки, для решения которой привлекаются сырьевые источники на основе разных видов биомассы [1–5]. В работах

[3, 4] установлено, что порошкообразные яблочные выжимки (или яблочный жом) обладают более выраженной сорбционной активностью к катионам свинца, никеля, меди и цинка по сравнению с используемыми в медицинской практике энтеросорбентами – активированным углем и полифепаном. Однако, помимо эффективности лекарственного средства, большое

значение имеет его лекарственная форма. Таблетированные формы наиболее удобны для применения и хранения, имеют высокую экономичность, компактность по сравнению с другими лекарственными формами, устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, но содержат вспомогательные вещества, которые могут влиять на фармацевтико-технологические параметры лекарственной формы [6, 7].

Наиболее широко используемым вспомогательным веществом для прямого прессования является лактоза [7, 8]. В фармацевтических рецептурах используют разные сорта лактозы: высушенную распылением, или кристаллическую безводную бета-лактозу и альфа-лактозу моногидрат, обладающие разными физическими свойствами и влияющие на основные технологические характеристики (сыпучесть, прессуемость) таблетлируемых смесей. При использовании лактозы, высушенной распылением, получают значительно более прочные таблетки, чем при применении кристаллических сортов [8].

Цель данной работы – разработать состав таблеток на основе порошка яблочных выжимок с использованием лактозы, высушенной распылением, и изучить их сорбционные свойства и технологические характеристики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали яблочные выжимки, полученные после переработки плодов на сок, высушенные воздушно-сухим способом (влажность $8,1 \pm 0,5\%$) и измельченные до порошкообразного состояния с размером частиц 0,5–1,0 мм. Влажность порошка определяли по методике ГОСТ 12597-67 «Сорбенты. Метод определения массовой доли воды в активных углях и катализаторах». Сорбент представлял собой порошок коричневого цвета, без запаха.

Основными технологическими характеристиками таблетлируемых материалов являются степень сыпучести и прессуемость. Для оценки степени сыпучести определяли сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем по общепринятым методикам, утвержденным ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». На практике оценка степени сыпучести порошков определяется по од-

ному, реже – двум критериям. Выбор критериев зависит от конкретных технологических задач.

Прессуемость порошка – это способность частиц порошка к когезии под давлением, к образованию прочных структурированных систем. От степени проявления этой способности зависит прочность таблетки после снятия давления. Таблетки из порошка яблочных выжимок без добавления и с добавлением вспомогательного вещества получали методом штемпельного прессования на лабораторном ручном гидравлическом прессе Pike Technologies (США) для производства таблеток диаметром 13 мм, с выдержкой при давлении прессования 10 атм. в течение 1 мин. Согласно ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры», при таком диаметре таблеток масса изготавливаемых таблеток должна варьировать от 0,50 до 1,10 г. Высота таблеток должна составлять 30–40% их диаметра. Брали 0,25 г; 0,50 г; 0,75 г; 0,80 г; 1,00 г; 1,10 г (точные навески) порошка яблочных выжимок для изготовления таблеток различной массы. Определение высоты таблеток проводили при помощи микрометра.

В качестве вспомогательного вещества использовали высушенную распылением лактозу под наименованием Lactopress® SprayDried, которая широко применяется в производстве таблеток на фармацевтических предприятиях [8].

Оценку качества готовых таблеток проводили согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» по следующим показателям: описание, однородность массы и распадаемость.

Определение сорбционной активности лекарственных форм (порошок, таблетки) по отношению к ионам цинка и никеля проводили согласно методике [4]. К 50 мл 0,025 М раствора хлорида никеля или 0,025 М раствора ацетата цинка добавляли 1,00 г порошка или 1 таблетку, оставляли на 1 час. Отфильтровывали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. В колбу для титрования отбирали мерной пипеткой 10 мл фильтрата, добавляли аммиачный буферный раствор до pH = 7,5 и титровали 0,05 М раствором трилона Б с индикатором эриохромом черным Т до перехода синей окраски в красно-фиолетовую.

На основании полученных данных рассчитывали сорбционную емкость лекарственной формы (A_T , мг/г) и степень извлечения (α , %) тяжелых металлов по формулам:

$$A_T = \frac{(C_0 - C_T) \cdot V \cdot M \cdot 1000}{m}, \quad (1)$$

$$\alpha = \frac{C_0 - C_T}{C_0} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где m – масса яблочных выжимок в лекарственной форме, г;

V – объем водного раствора соли металла, л;

C_0 – начальная концентрация ионов металлов, моль/л;

C_T – текущая концентрация ионов металла, моль/л;

M – молярная масса ионов металла (Ni^{2+} или Zn^{2+}), г/моль.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки возможности создания таблетированной формы из порошка яблочных выжимок были определены технологические свойства порошка: сыпучесть, угол естественного откоса и насыпной объем, которые соответственно равны $20,0 \pm 0,3$ с/100 г (воронка с выходным стволом 12 мм); $40,0^\circ \pm 1,0$; $1,4 \pm 0,2$ мл. Согласно полученным данным и критериям оценки сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15), порошок яблочных выжимок обладает удовлетворительной сыпучестью и может прессоваться без предварительной грануляции.

Для определения возможности получения таблетированной формы из яблочных выжимок с заданными параметрами высоты и диаметра (ОСТ 64-072-89) сначала была проведена серия экспериментов

по подбору массы таблетки. Результаты, приведенные в таблице 1, показывают, что этим требованиям удовлетворяют таблетки массой от 0,80 до 1,00 г. Для дальнейших исследований был выбран образец массой 1,00 г с отношением высоты к диаметру 38,46%.

Таблетки, полученные из порошка яблочных выжимок, имели коричневый цвет, цилиндрическую форму с гладкими поверхностями и выщербленные края. Таблетки не соответствовали требованиям ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» (9 из 20 индивидуальных масс отклонялись от средней массы на величину, превышающую 5%). Время распадаемости составляло 10 мин (в качестве жидкой среды использовали воду очищенную). Таблетки были хрупкими, крошились при минимальном механическом воздействии. Согласно ОФС.1.4.1.0015.15, таблетки должны иметь правильную форму, быть целыми, без выщербленных краев, поверхность их должна быть гладкой и однородной. Таблетки должны обладать достаточной прочностью и не должны крошиться. Время распадаемости таблеток, не покрытых оболочкой, не должно превышать 15 мин.

Таким образом, таблетки, полученные из яблочных выжимок, не отвечали требованиям нормативной документации. Наличие выщербленных краев и хрупкость таблеток, вероятнее всего, обусловлены слабой когезией под давлением и свидетельствуют о необходимости применения связующих веществ для обеспечения прочности прессуемых таблеток.

Исходя из полученных данных (таблица 1), таблетка состава 0,50 г яблочных выжимок и 0,50 г лактозы Lactopress® SprayDried удовлетворяла требованиям ОСТ 64-072-89 по показателю «Отноше-

Таблица 1. – Влияние массы на геометрические параметры таблеток на основе яблочных выжимок

Состав таблеточной массы	Масса ингредиентов, г	Высота, мм	Отношение высоты к диаметру, %	Требования ОСТ 64-072-89 к отношению высоты к диаметру, %
Яблочные выжимки	0,50	2,5	19,23	30–40
	0,75	3,8	29,23	
	0,80	4,1	31,53	
	1,00	5,0	38,46	
	1,10	5,5	42,31	
Lactopress® SprayDried и яблочные выжимки	0,75 + 0,25	6,0	46,15	
	0,50 + 0,50	5,0	38,46	

ние высоты к диаметру» и была выбрана для дальнейших исследований.

Полученные таблетки имели белый цвет с коричневыми вкраплениями, цилиндрическую форму с плоскими, гладкими поверхностями, цельными краями, что отвечает нормативной документации ОФС.1.4.1.0015.15 по показателю «Описание». Лактоза марки Lactopress® SprayDried имеет мелкие сферические частицы, что увеличивает площадь поверхности для связывания, способствует возрастанию прочности и уменьшению риска расслоения [8]. Добавление Lactopress® SprayDried в таблетки из яблочного жома увеличило время их распадаемости до 12 мин, но они по-прежнему соответствуют ОФС.1.4.1.0015.15 по показателю «Распадаемость». Однако, согласно полученным данным (таблица 1), увеличение концентрации лактозы на 25% приводит к росту отношения высоты таблетки к диаметру на 7,7%, что, возможно, связано со снижением прессуемости яблочных выжимок. Аналогичная зависимость – уменьшение прессуемости с увеличением concentra-

ции лактозы – характерна для ряда порошков из растительного сырья [7, 9].

Следующей задачей данного исследования являлось сравнительное изучение сорбционных свойств различных лекарственных форм препарата на основе яблочных выжимок. Согласно полученным данным (таблица 2), сорбционная емкость измельченных и прессованных яблочных выжимок одинакова. Это служит доказательством того, что прессование не укрупняет частицы, не изменяет структуру и пористость сорбента, а также подтверждает, что внешнедиффузионный фактор не играет существенной роли в изучаемом процессе и что процесс определяется внутренней диффузией ионов в порах сорбента. При введении в яблочные выжимки лактозы Lactopress® SprayDried наблюдается уменьшение на 5% сорбционной емкости и степени извлечения тяжелых металлов по сравнению с порошкообразной формой, которое может быть обусловлено снижением доли свободной поверхности сорбента в результате связывания частиц порошка в присутствии лактозы.

Таблица 2. – Сорбционная активность и степень извлечения тяжелых металлов в зависимости от лекарственной формы и состава сорбента

Вид препарата	Количество ингредиентов, г	Zn ²⁺		Ni ²⁺	
		A _г , мг/г	α, %	A _г , мг/г	α, %
Порошок яблочных выжимок	1,00	61,33 ± 0,50	74,88 ± 0,53	51,43 ± 0,50	70,08 ± 0,53
Таблетки из порошка яблочных выжимок	1,00	61,36 ± 0,50	74,88 ± 0,53	51,43 ± 0,50	70,08 ± 0,50
Таблетки из порошка яблочных выжимок и Lactopress® SprayDried	0,75 + 0,25	56,55 ± 0,50	69,20 ± 0,53	47,25 ± 0,50	64,40 ± 0,53
	0,50 + 0,50	58,19 ± 0,50	71,20 ± 0,53	48,13 ± 0,50	65,60 ± 0,53

ВЫВОДЫ

Полученные экспериментальные данные показывают, что для получения таблеток на основе яблочных выжимок необходимо использование вспомогательных веществ. При добавлении лактозы Lactopress® SprayDried полученные таблетки состава: 0,50 г яблочных выжимок и 0,50 г Lactopress® SprayDried – соответствуют по фармацевтико-технологическим свойствам требованиям, предъявляемым нормативно-технической документацией к данной лекарственной форме. Сорбционные свойства таблеток по своей величине отличаются не более чем на 5% от порош-

кообразной формы, т.е. лактоза не оказывает существенного влияния на сорбционные свойства препарата, но улучшает его технологические показатели. Все это позволяет рассматривать таблетированную форму на основе яблочного жома и лактозы Lactopress® SprayDried в качестве перспективного энтеросорбента, к преимуществам которого относятся: природное происхождение, низкая токсичность, доступность сырья, простота и экономичность технологии изготовления, удобство и простота применения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия

развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» в рамках договора №12111ГУ/2017.

SUMMARY

E. I. Ryabinina, N. A. Andreeva,
E. E. Zotova, T. N. Nikitina, A. P. Terskih
THE LACTOSE INFLUENCE
ON THE PROPERTIES OF A TABLETED
DOSAGE FORM ON THE BASIS
OF PRESSED APPLE SKINS

The research is devoted to the development of a tableted dosage form compound on the basis of pressed apple skins and the study of its pharmaceutical – technological characteristics and sorption features.

It is shown that to develop such a dosage form with the technological characteristics meeting the product's specification it is necessary to insert an additive which has been lactose Lactopress® SprayDried.

The study of sorption properties of the obtained tablets towards nickel and zinc cations has revealed insignificant change of their sorption properties in comparison with the pressed apple skins powder which allows to consider the developed dosage form as a promising, easy-to-use, natural and inexpensive enterosorbent.

Keywords: pressed apple skins, sorbent, lactose, tablet, dosage form.

ЛИТЕРАТУРА

1. Onishchenko, D. Sorption properties of carbon – base materials from sphagnum moss / D. Onishchenko, V. Reva // Chemistry and Technology of Fuels oils, 2013. – Vol. 49. – P. 93–98.

2. Сорбция органических веществ, моделирующих различные факторы интоксикации, энтеросорбентом из луба коры березы / Е. В. Веприкова [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития, 2010. – Т. 18, № 3. – С. 239–247.

3. Рябинина, Е. И. Изучение адсорбционной активности энтеросорбентов раз-

личной природы по отношению к катионам свинца / Е. И. Рябинина, Е. Е. Зотова, Н. И. Пономарева // Вестник ВГУ, Серия «Химия. Биология. Фармация», 2016. – №. 1. – С. 21–24.

4. Сорбционная активность яблочного жома по отношению к ионам цинка, меди и никеля / Е. И. Рябинина [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины, 2015. – Т. 18, № 2. – С. 78–82.

5. Разработка энтеросорбентов на основе свежесквашенного жома с повышенной активностью в отношении ионов цинка, меди и никеля / Е. И. Рябинина [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины, 2016. – Т. 19, № 4. – С. 11–15.

6. Моцар, В. С. Использование вспомогательных веществ при производстве таблеток / В. С. Моцар, И. Н. Волошина // Актуальные научные исследования в современном мире, 2017. – №4–6 (24). – С. 147–152.

7. Шимко, О. М. Влияние концентрации лактозы на технологические свойства травы лапчатки белой / О. М. Шимко, О. М. Хишова // Вестник фармации, 2010. – № 3 (49). – С. 85–91.

8. Петерс, Харри Дж. В. Лактоза для прямогопрессования/ХарриДж.В.Петерс// Вспомогательные субстанции для фарминдустрии, 2008. – № 8 (170). – С. 58–60.

9. Дубашинская, Н. В. Влияние концентрации лактозы на технологические свойства сухого экстракта корневищ с корнями синюхи / Н. В. Дубашинская, О. М. Хишова // Вестник фармации, 2008. – № 3 (41). – С. 1–4.

Адрес для корреспонденции:

394036, Россия,
г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10,
Воронежский государственный
медицинский университет,
кафедра химии,
тел. раб.: 8(473)253-14-79,
e-mail: ryabinina68@mail.ru,
Рябинина Е.И.

Поступила 20.02.2018 г.